

JCO9 Rec'd PCT/PTO 27 SEP 2003

[11] JP 2001-164029
[43] Publication Date: June 19, 2001
[21] Japanese Patent Application No. Hei 11-352311
[22] Filing Date: December 10, 1999
[71] Applicant: TERUMO KABUSHIKI KAISHA
[72] Inventor: Ken TATEBE
[72] Inventor: Katsuyuki OOBA
[72] Inventor: Hiroshi IKEDA
[54] Title of the Invention: POROUS MEMBRANE AND PRODUCTION
PROCESS THEREOF

[TITLE OF THE INVENTION]

Porous Membrane and Production Process Thereof

[ABSTRACT]

[OBJECT] To provide a porous membrane useful in a test strip, which makes it possible to significantly shorten the time required for the spreading of a specimen such as blood and is adapted to measure a particular component in the specimen, such as blood sugar, with very high measurement accuracy.

[MEANS FOR THE ACHIEVEMENT OF THE OBJECT] An anisotropic porous membrane obtained by subjecting, to wet film-forming, a film-forming solution which contains a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, the concentration of said first component polymer being from 8 to 11 wt%.

[CLAIMS]

[Claim 1] An anisotropic porous membrane having an average pore size of from 3 to 10 μm , a membrane thickness of from 50 to 200 μm and a porosity of from 50 to 95%, a ratio of an average pore size in one of surfaces to an average pore size in the other surface being 2.0 or greater.

[Claim 2] An anisotropic porous membrane obtained by subjecting, to wet film-forming, a film-forming solution comprising a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, a concentration of said first component polymer being from 8 to 11 wt%.

[Claim 3] The anisotropic porous membrane according to claim 2, wherein an average pore size is from 3 to 10 μm , a membrane thickness is from 50 to 200 μm and a porosity is from 50 to 95%, and a ratio of an average pore size in one of surfaces to an average pore size in the other surface is 2.0 or greater.

[Claim 4] The anisotropic porous membrane according to claim 2 or 3, wherein a charged ratio of said first component polymer to said second component in said film-forming solution is from 3:1 to 1.5:1.

[Claim 5] The anisotropic porous membrane according to

any one of claims 2 to 4, wherein said anisotropic porous membrane has been obtained by conducting wet film-forming in an aqueous solidifying medium which comprises from 60 to 80 w/w% of a solvent of said film-forming solution.

[Claim 6] The anisotropic porous membrane according to any one of claims 2 to 5, wherein said first component polymer is a polyethersulfone.

[Claim 7] The anisotropic porous membrane according to any one of claims 2 to 5, wherein said second component is polyvinylpyrrolidone.

[Claim 8] A test strip obtained by laminating, over a small average pore-size surface of a porous membrane according to any one of claims 1 to 7, another porous membrane.

[Claim 9] A process for producing an anisotropic porous membrane, which comprises subjecting, to wet film-forming, a film-forming solution comprising a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, a concentration of said first component polymer being from 8 to 11 wt%.

[Claim 10] The process according to claim 9, wherein a film-forming solution comprising said first component polymer and said second component at a charged ratio of

from 3:1 to 1.5:1 is used.

[Claim 11] The process according to claim 9 or 10, wherein said wet film-forming is conducted in an aqueous solidifying medium which comprises from 60 to 80 w/w% of a solvent of said film-forming solution.

[Claim 12] The process according to any one of claims 9 to 11, wherein said first component polymer is a polyethersulfone.

[Claim 13] The process according to any one of claims 9 to 11, wherein said second component is polyvinylpyrrolidone.

[DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION]

[0001]

[FIELD OF THE INVENTION] This invention relates to a porous membrane for measuring the amount of a target component in a specimen, for example, for measuring a blood sugar level, its production process, and a test strip making use of the porous membrane.

[0002]

[PRIOR ART] Blood sugar measuring instruments (blood component measuring instruments) are known to perform the measurement of blood sugar levels. These blood sugar measuring instruments each optically measures the degree of a color development on a test strip, which develops a

color in proportion to the level of glucose in blood, (performs a color measurement) to quantitate the blood sugar level. In such a conventional blood sugar measuring instrument, the measurement of a color on a test strip is performed by irradiating light onto the test strip in a light measuring unit, which is equipped with a light-emitting element and a light-receiving element, and measuring the intensity of light reflected from the test strip. Such a blood sugar measuring instrument, however, requires to perform operations such that, after blood (specimen) is supplied to a test paper and is allowed spread over the test strip, the test strip is inserted into a space maintained under light-shielded conditions and a measurement of blood sugar level is then started. Accordingly, the blood sugar measuring instrument is accompanied by a drawback that it is inferior in operability, and moreover, involves a potential problem in that the time from the supply of blood to the test strip until the measurement of its color may not be constant to develop a measurement error. There is, hence, an outstanding desire for the development of an automated blood sugar measuring instrument which permits a series of operations, ranging from the supply and spreading of a specimen to and over a test strip to its measurement, in

a continuous and automated manner.

[0003] Further, conventional test strips are each of the construction that a reagent is carried on a single sheet of base material composed of a porous material that can absorb a specimen. As the diameters of pores in the sheet of base material are as small as 0.5 μm or so, this test strip involves a problem in that its water permeability, in other words, its ability to permit spreading (of a specimen) is low and hence, the spreading of the specimen takes time. It is disadvantageous especially for the automated blood sugar measuring instrument that the time required for the spreading of a specimen is long as mentioned above.

[0004] As means for resolving such problems, Japanese Patent Laid-open No. Hei 11-183474 discloses: (1) a test strip composed of a first porous layer, which carries thereon a reagent that reacts with a particular component in a specimen to develop a color, and a second porous layer, which has a function to filter off solid matter in the specimen, stacked one over the other such that the test strip is used by supplying the specimen from the side of the first layer, (2) a test strip as described above under (1), in which both of the first layer and the second layer have hydrophilicity, (3) a test strip as

described above under (1) or (2), in which the diameters of pores in the first layer are from 8 to 50 μm , (4) a test strip as described above under any one of (1) to (3), in which the diameters of pores in the second layer are not greater than 5 μm , and (5) a test strip as described above under any one of (1) to (4), in which the specimen is blood and the solid matter is primarily composed of blood cells including red blood cells.

[0005] The use of a test strip composed of separate layers, a first layer and a second layer, as described above is described to resolve the above-mentioned problems. However, the use of such a test strip is accompanied by problems as will be described hereinafter. A porous membrane as the first layer is required to have pores of a size sufficient to also permit permeation of blood cells such that blood (specimen) is allowed to promptly spread throughout the membrane and a component to be measured is caused to react with a reagent carried on surfaces of a porous structure in the membrane to develop a color. It may, therefore, be contemplated to make the pore size greater because a greater pore size makes it possible to achieve faster spreading of blood. An unduly large pore size, however, provides the porous material with a smaller surface area, leading to a

reduction in the amount of a reagent which can be carried on the surfaces. Especially when the concentration of a target substance in a specimen is high, the amount of the reagent becomes insufficient compared with the amount of the target substance, thereby failing to perform any accurate measurement.

[0006]

[OBJECTS TO BE ACHIEVED] Objects of the present invention are to provide a test strip for measuring a specific component in a specimen, which can significantly shorten the time required for the spreading of the specimen and has a very high measurement accuracy, a porous membrane useful in the test strip, and a production process of the porous membrane.

[0007]

[MEANS FOR ACHIEVING THE OBJECTS] These objects can be achieved by the present invention as will be described below.

(1) This invention provides an anisotropic porous membrane having an average pore size of from 3 to 10 μm , a membrane thickness of from 50 to 200 μm and a porosity of from 50 to 95%, a ratio of an average pore size in one of surfaces to an average pore size in the other surface being 2.0 or greater.

(2) This invention also provides an anisotropic porous membrane as described above under (1), wherein the anisotropic porous membrane carries a reagent which reacts with a specific component in a specimen to develop a color.

[0008] (3) This invention also provides an anisotropic porous membrane obtained by subjecting, to wet film-forming, a film-forming solution including a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, a concentration of the first component polymer being from 8 to 11 wt%.

(4) This invention also provides an anisotropic porous membrane as described above under (3), wherein an average pore size is from 3 to 10 μm , a membrane thickness is from 50 to 200 μm and a porosity is from 50 to 95%, and a ratio of an average pore size in one of surfaces to an average pore size in the other surface is 2.0 or greater.

[0009] (5) This invention also provides an anisotropic porous membrane as described above under (3) or (4), wherein the anisotropic porous membrane carries a reagent which reacts with a specific component in a specimen to develop a color.

(6) This invention further provides an anisotropic porous

membrane as described above under any one of (3) to (5), wherein a charged ratio of the first component polymer to the second component in the film-forming solution is from 3:1 to 1.5:1.

[0010] (7) This invention further provides an anisotropic porous membrane as described above under any one of (3) to (6), wherein the anisotropic porous membrane has been obtained by conducting wet film-forming in an aqueous solidifying medium which includes from 60 to 80 w/w% of a solvent of the film-forming solution.

(8) This invention further provides an anisotropic porous membrane as described above under any one of (3) to (7), wherein the first component polymer is a polyethersulfone.

[0011] (9) This invention further provides an anisotropic porous membrane as described above under any one of (3) to (7), wherein the second component is polyvinylpyrrolidone.

(10) This invention further provides a test strip obtained by laminating, over a small average pore-size surface of a porous membrane as described above under any one of (1) to (9), another porous membrane.

[0012] (11) This invention still further provides a process for producing an anisotropic porous membrane, which includes subjecting, to wet film-forming, a film-

forming solution comprising a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, a concentration of said first component polymer being from 8 to 11 wt%.

(12) This invention still further provides a process as described above under (11), wherein a film-forming solution including the first component polymer and the second component at a charged ratio of from 3:1 to 1.5:1 is used.

[0013] (13) This invention still further provides a process as described above under (11) or (12), wherein the wet film-forming is conducted in an aqueous solidifying medium which includes from 60 to 80 w/w% of a solvent of the film-forming solution.

(14) This invention still further provides a process as described above under any one of (11) to (13), wherein the first component polymer is a polyethersulfone.

(15) This invention still further provides a process as described above under any one of (11) to (14), wherein the second component is polyvinylpyrrolidone.

[0014] Examples of the above-mentioned reagent which reacts with a specific component in a specimen include enzyme preparations of glucose-oxidase (GOD)-like enzymes,

peroxidase (POD)-like enzymes, ascorbate-oxidase-like enzymes, alcohol-oxidase-like enzymes, and cholesterol-oxidase-like enzymes; and color developers such as 4-aminoantipyrine and N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine. These reagents can be used either singly or in combination.

[0015]

[MODES FOR CARRYING OUT THE INVENTION] In the anisotropic porous membrane according to the present invention, the average pore size of one surface is greater than the average pore size of the other surface. It is required to accelerate the permeation of a specimen and its spreading from the one surface to the other surface, to carry a reagent in an amount as much as needed, and also to provide a place where the specimen and the reagent react with each other. The acceleration of the permeation of the specimen can be achieved by making greater the pore size of the one surface onto which the specimen is supplied. However, an enlargement of the pore size throughout the membrane leads to a reduction in the surface area with which the specimen can be brought into contact, and therefore, to a reduction in the amount of the reagent which can be carried. The adoption of an anisotropic structure that the pore size is enlarged on

the side where a specimen is supplied and the pore size is reduced on the other side, therefore, has made it possible to accelerate the permeation and spreading of the specimen, to carry a reagent in an amount as much as needed, and also to provide a place where the specimen and the reagent react with each other. As a consequence, a prompt and accurate measurement has become feasible.

[0016] As a specific structure of the anisotropic porous membrane according to the present invention, its average pore size may be from 3 to 10 μm , desirably from 3 to 7 μm , more desirably from 3 to 5 μm , and the ratio of the average pore size of the one surface, onto which a specimen is supplied, to the average pore size of the other surface may be 2.0 or greater, desirably 3.0 or greater, more desirably 4.0 or greater.

[0017] The thickness of the anisotropic porous membrane according to the present invention may be from 50 to 200 μm , desirably from 70 to 180 μm , more desirably from 80 to 150 μm , although no particular limitation is imposed thereon. This is because a membrane thickness smaller than 50 μm results in insufficient membrane strength, while a membrane thickness greater than 200 μm requires an excessively long time for the spreading of a specimen.

[0018] The porosity of the anisotropic porous membrane

according to the present invention may be from 50 to 95%, desirably from 60 to 90%, more desirably from 70 to 88%, although no particular limitation is imposed thereon. A porosity lower than 50% leads to a failure in absorbing and spreading a specimen in an amount as much as needed, while a porosity higher than 95% leads to insufficient membrane strength.

[0019] Examples of a polymer usable as a membrane material for the anisotropic porous membrane according to the present invention include nitrocellulose, polyvinyl difluoride, cellulose acetate, polysulfones, polyethersulfones, and polyethylene. Especially when a reagent is carried for use in measuring a blood sugar level, a polyethersulfone can be suitably used as the activity of the reagent is deteriorated least with time.

[0020] Examples of the reagent which can be carried on the anisotropic porous membrane according to the present invention include enzyme preparations of glucose-oxidase (GOD)-like enzymes, peroxidase (POD)-like enzymes, ascorbate-oxidase-like enzymes, alcohol-oxidase-like enzymes, and cholesterol-oxidase-like enzymes; and color developers such as 4-aminoantipyrine and N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine. It is to be noted that these reagents can be carried either singly or in

combination on the test strip. The carrying method can include, but is not limited to, a method which includes dissolving such reagent or reagents in a buffer, such as phosphate buffer, or water, impregnating the anisotropic porous membrane with the thus-prepared solution, and then drying the impregnated anisotropic porous membrane.

[0021] As a process for the production of the anisotropic porous membrane according to the present invention, wet film-forming is a desired process. As production processes of porous membranes, melt film-forming, dry film-forming and the like are also known. However, wet film-forming is a desired process when it is desired to produce an anisotropic membrane that the pore size of one surface is different from the pore size of the surface on the opposite side. The production process according to the present invention is carried out by spreading a film-forming solution in the form of a film, conducting (its solidification) through an aqueous solidification medium, and then performing drying.

[0022] The step of spreading the film-forming solution in the form of the film can be conducted by ejecting, coating or otherwise applying the film-forming solution over a surface of a substrate such as glass plate. This method is effective for providing the final porous

membrane with higher anisotropy and also for maintaining the ratio of the pore size of the one surface (which is kept in contact with air) to the pore size of the other surface (which is kept in contact with the substrate) at 2.0 or higher.

[0023] The film-forming solution for use in the present invention can desirably contain a water-insoluble first component polymer as a film component and a water-soluble second component as an extractable component, with the concentration of the first component polymer ranging from 8 to 11 wt%. The porous membrane according to the present invention has an average pore size of from 3 to 10 μm , which is classified to be very large for membranes of this type. Accordingly, a concentration of the first component higher than 11 wt% results in an excessively small pore size, while a concentration of the first component lower than 8 wt% leads to a membrane the strength of which is too low to maintain its structure. If produced from a single polymer solution of the first component polymer alone, the resulting membrane has a dense structure for the cohesion of the polymer. The addition of the water-soluble second component as an extractable component to the film-forming solution can inhibit the cohesion of the polymer, and can form pores

in cavities left after the extraction and removal of the component and therefore, can increase the porosity.

[0024] Usable examples of the first component polymer include nitrocellulose, polyvinylidene fluoride, cellulose acetate, polysulfones, and polyethylene.

Especially when a finally-obtained porous membrane is employed to carry a reagent for use in measuring a blood sugar level, a polyethersulfone can be suitably used as the activity of the reagent is deteriorated least with time. Examples of the water-soluble second component as an extractable component include polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, polyacrylamide, polyacrylic acid, hydroxypropylcellulose, and methylcellulose, all of which are not soluble at all in the first component polymer but are soluble in a solvent and can be readily extracted out subsequent to solidification. Polyvinylpyrrolidone is particularly preferred owing to its properties that it is not soluble in nitrocellulose, polyvinyl difluoride, cellulose acetate, polysulfones, polyethylene, polyethersulfones and the like but is soluble in a polar solvent which dissolves these polymers, and can be extracted out with water subsequent to solidification. Moreover, polyvinylpyrrolidone remains in a trace amount in the finally-obtained porous membrane even after its

extraction, thereby also exhibiting an effect that owing to its compatibility with water, the porous membrane is assured to have hydrophilicity.

[0025] Examples of a solvent of the film-forming solution, which serves to dissolve the first component polymer and the water-soluble second component, include organic polar solvents, specifically N-methyl-2-pyrrolidone, dimethylformamide, dimethylsulfoxide, and dimethylacetamide. Particularly desired is N-methyl-2-pyrrolidone.

[0026] The charged ratio of the first component polymer to the second component in the film-forming solution may desirably be from 3:1 to 1.5:1. If the first component polymer is too much, the effect which is available from the addition of the second component, that is, the extractable component cannot be brought about so that large cavities are internally formed to fail at obtaining a stable porous structure. If the second component, that is, the extractable component is too much, on the other hand, a dense structure is formed.

[0027] The aqueous solidification medium is an aqueous solidification medium containing 60 to 80 w/w%, desirably 65 to 75 w/w% of a solvent which is the same as the solvent of the film-forming solution. It is desired to

conduct the solidification at a temperature of from 20 to 60°C, preferably from 25 to 50°C for a time of from 0.5 to 20 minutes, preferably from 1 to 10 minutes. If the solidification is conducted under completely solventless conditions, the film-forming solution spread in the form of a film rapidly solidifies at the surface thereof so that a dense layer called "a skin layer" is formed to fail at obtaining a porous structure as intended at the beginning. The solidification in the aqueous solidification medium, which contains 60 to 80 w/w% of a solvent which is the same as the solvent of the film-forming solution, makes it possible to realize slow solidification such that a porous structure is also formed at the surface. If the concentration of the solvent, which is the same as the solvent of the film-forming solution, in the solidification medium is lower than 60 w/w%, the above-mentioned effect available from its addition cannot be brought about. If the concentration of the solvent in the solidification medium is higher than 80 w/w%, on the other hand, the solidification medium is not provided with sufficient solidifying ability.

[0028] A temperature lower than 20°C results in an excessively high deposition rate of the first component

polymer, and hence, in a dense film. A temperature higher than 60°C results in an unduly slow deposition rate of the first polymer component so that no film is formed. A time shorter than 0.5 minute leads to absolutely no deposition of the first polymer component so that no film is formed, while a time longer than 20 minutes does not bring about any change to the film structure and leads to a reduction in production efficiency.

[0029] No particular limitation is imposed on the drying step. The drying step can be conducted, for example, by air drying or in an electric oven, at a temperature of from 25 to 100°C, desirably from 30 to 80°C for a time of from 1 to 24 hours, desirably from 4 to 18 hours.

[0030] Concerning the anisotropic porous membrane according to the present invention, it is desired to produce it by impregnating it with an aqueous solution with a reagent dissolved therein, and for the prompt supply and spreading of a specimen, it is also desired to incorporate a hydrophilizing agent, to form the anisotropic porous membrane with a material having hydrophilicity, or to apply hydrophilization processing. Examples of the hydrophilizing agent include surfactants such as "TRITON X-100", water-soluble silicones, hydroxypropylcellulose, polyethylene glycol, and

polypropylene glycol. Examples of the hydrophilization processing include plasma processing, glow discharge, corona discharge, and ultraviolet exposure.

[0031] The anisotropic porous membrane according to the present invention is usable by itself. However, it is desired to use the anisotropic porous membrane as a test strip with another porous membrane laminated on the small average pore size surface of the first-mentioned membrane. It is to be noted that no particular limitation is imposed on the lamination method. For example, two membranes are simply stacked one over the other and are then united together along their circumferences, or two membranes are adhered with each other or are fusion-bonded together. As the another porous membrane, one capable of sufficiently filtering off suspended matter, specifically red blood cells and the like in a specimen can be mentioned, and no particular limitation is imposed as to whether or not the another porous membrane is anisotropic.

[0032] It is to be noted that the test strip according to the present invention is used by inserting it into a chip which can be detachably mounted on an instrument for measuring a particular component in a specimen or into a measuring instrument itself. Examples of the measuring

instrument include instruments for quantitatively or qualitatively measuring the sugar, cholesterol, fat and the like in blood or the sugar, proteins, occult blood and the like in urine.

[0033]

[Examples] Specific examples of the present invention will hereinafter be described. Porous membranes of the individual examples and comparative examples were formed under the conditions to be described hereinafter. (In each of the examples and comparative examples), the film-forming solution shown in Table 1 was firstly supplied in the form of a line on a substrate (glass plate) by a 50-mL syringe, and was then spread over the glass plate by an applicator with a 125- μ m gap. The glass plate with the film-forming solution spread thereon was immersed in a solidification medium composed of an aqueous solution of N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) prepared at the solvent concentration shown in Table 1, and the first component polymer was caused to deposit. The temperature of the solidification medium was set at 35°C. Subsequently, the solvent component and the water-soluble second component were extracted out in a water bath, followed by drying in an oven at 40°C to obtain a test strip. Employed were a polyethersulfone ("SUMIKAEXEL 7300P", product of Sumitomo

Chemical Co., Ltd.) as the first component polymer, polyvinylpyrrolidone ("BASF POLYVINYLPIRROLIDONE K-90", product of BASF AG) as a second component, and N-methyl-2-pyrrolidone (product of BASF AG) as a solvent.

[0034] The average pore sizes of the membranes formed as described above are shown in Table 2. The average pore size of the membrane of each example was measured by capillary flow porometry in accordance with ASTM F316-86. As a measuring instrument, "PALM POROSIMETER" (manufactured by Porous Material Inc.) was used.

Concerning the average surface pore size of the membrane of each example, an image taken by a scanning electron microscope ("JSM-840", manufactured by JEOL, Ltd.) was analyzed by an image analyzer ("IP-1000PC", manufactured by Asahi Kasei Corporation) such that the diameters of pores in a field of vision were calculated as circle equivalent diameters in terms of area and their mean was recorded as the average surface pore size. Therefore, a correlation is not necessarily established between the average pore size and average surface pore size of each membrane. The thickness of each membrane was measured by a micrometer (manufactured by Mitsutoyo Corporation). Each porosity was measured by the weight method. Production conditions for the porous membranes were as

follows.

[0035] Material: Polyethersulfone

Coated reagents: GOD, POD and 4-aminoantipyrine, N-ethyl-N-(2-hydroxy-3-sulfopropyl)-m-toluidine (TOOS), "Triton X-100".

[0036]

[Table 1]

Table 1 Film-forming conditions

	Concentration of the first component polymer (wt%)	Charged ratio of the first component/the second component	Concentration of solvent in solidifica- tion medium (w/w%)
Comp. Ex. 1	7	2/1	70
Ex. 1	8	2/1	70
Ex. 2	9	2/1	70
Ex. 3	10	2/1	70
Ex. 4	11	2/1	70
Comp. Ex. 2	12	2/1	70
Comp. Ex. 3	10	1/1	70
Ex. 5	10	1.5/1	70
Ex. 3	10	2/1	70
Ex. 6	10	3/1	70
Comp. Ex. 4	10	4/1	70
Comp. Ex. 5	10	2/1	50
Ex. 7	10	2/1	60
Ex. 3	10	2/1	70
Ex. 8	10	2/1	80
Comp. Ex. 6	10	2/1	90

[0037]

[Table 2]

Table 2 Measurement Results of Physical Properties

Average pore size (μm)		Average surface pore size				
		Open-side, small pore-size surface	Substrate-side, large pore-size surface	Ratio of large pore size/small pore size	Membrane thickness, μm	Porosity, %
Comp. Ex. 1	MI1	←	←	←	←	←
Ex. 1	10.0	0.3	5.5	21.1	124	83
Ex. 2	7.0	0.2	5.1	25.5	126	83
Ex. 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
Ex. 4	3.1	0.2	2.4	10.6	132	82
Comp. Ex. 2	1.0	0.2	2.0	8.9	132	81
Comp. Ex. 3	12.0	0.4	7.4	18.5	132	83
Ex. 5	8.0	0.3	6.8	22.7	130	82
Ex. 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
Ex. 6	3.4	0.2	2.4	12.0	126	82
Comp. Ex. 4	2.2	0.2	2.1	10.5	125	81
Comp. Ex. 5	0.1	0.02	0.1	5.5	132	76
Ex. 7	3.0	0.2	2.4	12.0	130	82
Ex. 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
Ex. 8	6.8	0.2	5.1	25.5	131	83
Comp. Ex. 6	MI2	←	←	←	←	←

MI1: Measurement Impossible 1 - Membrane was too weak to perform measurements.

MI2: Measurement Impossible 2 - Measurements were impossible as the dope did not solidify.

[0038] (Test 1) Using the porous membranes of the above examples and comparative examples, the following experiment was conducted. Each membrane to be evaluated was fixed on a sample holder of a spectrophotometer ("UV-2400(PC)S", manufactured by Shimadzu Corporation) to permit the measurement of its reflection absorbance. Human blood (5 μ L) was added to an inlet-side surface by a micropipette (manufactured by Eppendorf AG), and changes in reflection absorbance on the opposite surface were measured with time. It is to be noted that the addition of the blood was conducted in two ways, one being to the surface of greater pore size, and the other to the surface of smaller pore size. The period from a time point at which the rate of a change per second in reflectance exceeded 1% until a time point at which the rate of a change per second in reflectance fell short of 1% was used as a soak-through time (Δt). The results are shown in Table 3.

[0039] Measurement conditions

Changes with time

Measurement value: reflectance

Wavelength: 610 nm

Slit width: 2.0 nm

Timing mode: auto

Measurement time: 90 sec

Sampling pitch: 0.1 sec

Cell number: 1

Data number: 901

[0040] (Test 2) With respect to the porous membrane of each of the respective examples and comparative examples, the carried amount of the reagent was measured as will be described below. The weight of the membrane to be evaluated was precisely measured before the coating of the reagent thereon, and was subtracted from the weight of the membrane after the coating to calculate the carried amount of the reagent. The results are shown in Table 3.

[0041]

[Table 3]

	Test 1 Soak-through time (Δt)		Test 2
	Added from the large pore-size surface (sec)	Added from the small pore-size surface (sec)	Carried amount of reagent (mg/cm ²)
Comp. Ex. 1	-	-	-
Ex. 1	0.9	1.4	3.1
Ex. 2	1.0	1.6	3.3
Ex. 3	1.0	1.8	3.5
Ex. 4	1.0	2.6	4.6
Comp. Ex. 2	1.1	8.3	5.7
Comp. Ex. 3	0.8	0.9	3.0
Ex. 5	0.9	1.0	3.3
Ex. 3	1.0	1.8	3.5
Ex. 6	1.0	2.4	4.2
Comp. Ex. 4	1.1	5.4	5.3
Comp. Ex. 5	-	No soak through	No soak through
Ex. 7	1.0	2.6	4.4
Ex. 3	1.0	1.8	3.5
Ex. 8	0.9	1.5	3.2
Comp. Ex. 6	-	-	-

[0042]

[EFFECTS OF THE INVENTION] The porous membrane according to the present invention is fast in the spreading rate of a specimen and can shorten the time required for spreading, and upon colorimetric measurement, assures a sufficient carried amount of reagent and permits a measurement with higher accuracy. The porous membrane according to the present invention, when stacked with another porous membrane, can provide a test strip for the measurement of a specific component in a specimen, which can significantly shorten the time required for the spreading of the specimen and is very high in the accuracy of measurement.

[0043] In particular, the porous membrane according to the present invention is effectively usable in a blood sugar test strip which is adapted to measure the sugar level in blood. It is high in the spreading rate of the blood and can shorten the time required for the spreading, and upon measurement of the blood sugar level, assures sufficient carried amounts of reagents such as an enzyme preparation and a color developer, thereby allowing to conduct the measurement with higher accuracy.

[0044] The production process according to the present invention can produce a porous membrane, which is high in the spreading rate of a specimen and can shorten the time

required for its spreading, and upon colorimetric measurement, assures sufficient carried amounts of reagents, thereby allowing to conduct the measurement with higher accuracy. The porous membrane obtained by the production process of the present invention, when stacked with another porous membrane, can provide a test strip for the measurement of a specific component in a specimen, which can significantly shorten the time required for the spreading of the specimen and is very high in the accuracy of measurement.

[0045] In particular, the porous membrane obtained by the production process of the present invention is effectively usable in a blood sugar test strip which is adapted to measure the sugar level in blood. It is high in the spreading rate of the blood and can shorten the time required for the spreading, and upon measurement of the blood sugar level, assures sufficient carried amounts of reagents such as an enzyme preparation and a color developer, thereby allowing to conduct the measurement with higher accuracy.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-164029

(P2001-164029A)

(43) 公開日 平成13年6月19日 (2001. 6. 19)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード [*] (参考)
C 0 8 J 9/26		C 0 8 J 9/26	2 G 0 4 5
G 0 1 N 33/50		G 0 1 N 33/50	T 4 F 0 7 4
33/52		33/52	B 4 J 0 0 2
33/66		33/66	A
// C 0 8 L 81/06		C 0 8 L 81/06	
審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 7 頁)			

(21) 出願番号	特願平11-352311	(71) 出願人	000109543 テルモ株式会社 東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
(22) 出願日	平成11年12月10日 (1999. 12. 10)	(72) 発明者	建部 建 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(72) 発明者	大場 克行 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		(72) 発明者	池田 浩 神奈川県足柄上郡中井町井ノ口1500番地 テルモ株式会社内
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 多孔質膜およびその製造方法

(57) 【要約】

【課題】 血液などの検体の展開に要する時間を飛躍的に短縮することができ、かつ非常に測定精度が高い、血糖などの検体中の特定成分を測定する試験紙に使用する多孔質膜を提供する。

【解決手段】 膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が8～11wt%の製膜原液を湿式製膜することによって得られる異方性の多孔質膜。

【特許請求の範囲】

【請求項1】平均孔径が3～10 μm 、膜厚が50～200 μm 及び空孔率が50～95%の多孔質膜であり、一方の表面の平均孔径と他方の表面の平均孔径の比が2.0以上である異方性の多孔質膜。

【請求項2】膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が8～11wt%の製膜原液を湿式製膜することによって得られる異方性の多孔質膜。

【請求項3】平均孔径が3～10 μm 、膜厚が50～200 μm 及び空孔率が50～95%であり、一方の表面の平均孔径と他方の表面の平均孔径の比が2.0以上である請求項2に記載の異方性の多孔質膜。

【請求項4】前記製膜原液の前記第1成分ポリマーと前記第2成分との仕込み比が3:1～1.5:1である請求項2乃至3に記載の異方性の多孔質膜。

【請求項5】60～80w/w%の前記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴を行い湿式製膜することによって得られる請求項2乃至4に記載の異方性の多孔質膜。

【請求項6】前記第1成分ポリマーがポリエーテルスルホンである請求項2乃至5に記載の異方性の多孔質膜。

【請求項7】前記第2成分がポリビニルピロリドンである請求項2乃至5に記載の異方性の多孔質膜。

【請求項8】請求項1乃至7に記載の多孔質膜の平均孔径の小さい面に、他の多孔質膜を積層することによって得られる試験紙。

【請求項9】膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が8～11wt%の製膜原液を用いて湿式製膜することを特徴とする異方性の多孔質膜の製造方法。

【請求項10】前記第1成分ポリマーと前記第2成分との仕込み比が3:1～1.5:1の製膜原液を用いることを特徴とする請求項9に記載の異方性の多孔質膜の製造方法。

【請求項11】60～80w/w%の前記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴を行い湿式製膜することを特徴とする請求項9乃至10に記載の異方性の多孔質膜の製造方法。

【請求項12】前記第1成分ポリマーがポリエーテルスルホンであることを特徴とする請求項9乃至11に記載の異方性の多孔質膜の製造方法。

【請求項13】前記第2成分がポリビニルピロリドンであることを特徴とする請求項9乃至11に記載の異方性の多孔質膜の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、例えば血糖値の測定のような、検体中の目的成分の量を測定する多孔質膜、その製造方法、及びその多孔質膜を用いた試験紙に関するものである。

【0002】

【従来の技術】血糖値の測定を行う血糖測定装置（血中成分測定装置）が知られている。この血糖測定装置は、血中のブドウ糖量に応じて呈色する試験紙の呈色の度合いを光学的に測定（測色）して血糖値を定量化するものである。このような従来の血糖測定装置では、試験紙の測色は、発光素子および受光素子を備える測光部において、試験紙に光を照射しその反射光の強度を測定することにより行われている。この血糖測定装置では、試験紙に血液（検体）を供給・展開する操作を行った後、その試験紙を遮光状態が確保される空間へ挿入し、血糖値の測定を開始するが、操作性が劣るという欠点があるとともに、試験紙への血液の供給から測色までの時間が一定でなく、それによる測定誤差が生じるという問題がある。そのため、試験紙への供給・展開から測定までの一連の操作を連続的、自動的に行うことが出来る血糖自動測定装置の開発が望まれている。

【0003】また、従来の試験紙は、検体を吸収可能な多孔質材料で構成された1枚のシート基材に試薬を担持させた構成のものである。この試験紙では、シート基材の細孔の孔径が0.5 μm 程度と小さいため、通水性、すなわち展延性が低く、そのため検体の展開に時間がかかるという問題がある。このように検体の展開に要する時間が長いということは、とくに、前記血糖自動測定装置にとって不利である。

【0004】また、このような問題点を解決する手段として、（1）検体中の特定成分と反応して呈色する試薬を担持する多孔質の第1の層と、検体中の濾別物を濾別する機能を有する多孔質の第2の層とを積層してなり、前記第1の層側から検体を供給して使用することを特徴とする試験紙、（2）前記第1の層および前記第2の層がそれぞれ親水性を有している上記（1）に記載の試験紙、（3）前記第1の層における細孔の孔径が8～50 μm である上記（1）または（2）に記載の試験紙、（4）前記第2の層における細孔の孔径が5 μm 以下である上記（1）ないし（3）のいずれかに記載の試験紙、及び（5）前記検体は血液であり、前記濾別物は主に赤血球を含む血球である上記（1）ないし（4）のいずれかに記載の試験紙が、特開平11-183474号で示されている。

【0005】以上のような第1の層と第2の層に分かれた試験紙を使用することで、前述の問題が解決されるという。しかしながらこのような試験紙を用いた場合にも、以下のような問題点がある。第1層目の多孔質膜は、血球をも透過させ得る大きさの孔を持つことで血液（検体）を迅速に膜内に展開させ、膜内の多孔質構造表面に担持してある試薬と測定成分とを反応させて呈色させることが要求される。したがって、孔径を大きくすることでより早い血液の展開が得られるため、孔径を大きくすればする程良いと考えられる。ところが孔径を大き

くしすぎると、多孔質体の表面積が少なくなり、表面に担持される試薬の量が少なくなってしまい、特に検体中の被測定物質の濃度が濃い場合、被測定物質の量に比べて試薬の量が不足してしまい、正確な測定が出来なくなる。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、検体の展開に要する時間を飛躍的に短縮することができ、かつ非常に測定精度が高い、検体中の特定成分測定用試験紙、それに用いる多孔質膜、及び多孔質膜の製造方法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】このような目的は、以下の本発明により達成される。

(1) 本発明は、平均孔径が $3\sim 10\mu\text{m}$ 、膜厚が $50\sim 200\mu\text{m}$ 及び空孔率が $50\sim 95\%$ の多孔質膜であり、一方の表面の平均孔径と他方の表面の平均孔径の比が2.0以上である異方性の多孔質膜である。

(2) 本発明は、検体中の特定成分と反応して呈色する試薬を担持する上記(1)に記載の異方性の多孔質膜である。

【0008】(3) 本発明は、膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が $8\sim 11\text{wt}\%$ の製膜原液を湿式製膜することによって得られる異方性の多孔質膜である。

(4) 本発明は、平均孔径が $3\sim 10\mu\text{m}$ 、膜厚が $50\sim 200\mu\text{m}$ 及び空孔率が $50\sim 95\%$ であり、一方の表面の平均孔径と他方の表面の平均孔径の比が2.0以上である上記(3)に記載の異方性の多孔質膜である。

【0009】(5) 本発明は、検体中の特定成分と反応して呈色する試薬を担持する上記(3)乃至(4)に記載の異方性の多孔質膜である。

(6) 本発明は、前記製膜原液の前記第1成分ポリマーと前記第2成分との仕込み比が $3:1\sim 1.5:1$ である上記(3)乃至(5)に記載の異方性の多孔質膜である。

【0010】(7) 本発明は、 $60\sim 80\text{w/w}\%$ の前記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴を行い湿式製膜することによって得られる上記(3)乃至(6)に記載の異方性の多孔質膜である。

(8) 本発明は、前記第1成分ポリマーがポリエーテルスルホンである上記(3)乃至(7)に記載の異方性の多孔質膜である。

【0011】(9) 本発明は、前記第2成分がポリビニルピロリドンである上記(3)乃至(7)に記載の異方性の多孔質膜である。

(10) 本発明は、上記(1)乃至(9)に記載の多孔質膜の平均孔径の小さい面に、他の多孔質膜を積層することによって得られる試験紙である。

【0012】(11) 本発明は、膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が $8\sim 11\text{wt}\%$ の製膜原液を用いて湿式製膜することを特徴とする異方性の多孔質膜の製造方法である。

(12) 本発明は、前記第1成分ポリマーと前記第2成分との仕込み比が $3:1\sim 1.5:1$ の製膜原液を用いることを特徴とする上記(11)に記載の異方性の多孔質膜の製造方法である。

【0013】(13) 本発明は、 $60\sim 80\text{w/w}\%$ の前記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴を行い湿式製膜することを特徴とする上記(11)乃至(12)に記載の異方性の多孔質膜の製造方法である。

(14) 本発明は、前記第1成分ポリマーがポリエーテルスルホンであることを特徴とする上記

(11)乃至(13)に記載の異方性の多孔質膜の製造方法である。

(15) 本発明は、前記第2成分がポリビニルピロリドンであることを特徴とする上記(11)乃至(14)に記載の異方性の多孔質膜の製造方法である。

【0014】上述した検体中の特定成分と反応する試薬としては、グルコースオキシターゼ(GOD)様酵素、ペルオキシターゼ(POD)様酵素、アスコルビン酸オキシダーゼ様酵素、アルコールオキシダーゼ様酵素、及びコレステロールオキシダーゼ様酵素などの酵素剤、及び4-アミノアンチピリン、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-m-トルイジンなどの発色剤があげられ、これらの単数あるいは複数を使用することができる。

【0015】

【発明の実施の形態】本発明の異方性の多孔質膜は、一方の表面の平均孔径が他方の表面の平均孔径よりも大きいものであり、検体の浸み込み及び一方の表面から他方の表面への展開を早くし、必要量の試薬を担持し、かつ検体と試薬が反応する場を提供することが必要とされる。検体の浸み込みを早くするためには、検体が供給される一方の面の孔径を大きくすることで解決できる。しかし、膜全体にわたって孔径を大きくすると、検体が接触する表面積が小さくなり、試薬担持量が少なくなってしまう。そこで、検体を供給する側の孔径を大きくし、他方の孔径を小さくする異方性構造とすることで、検体の浸み込み及び展開を早くし、必要量の試薬を担持し、かつ検体と試薬が反応する場を提供することができるため、迅速かつ正確な測定が可能となる。

【0016】本発明の異方性の多孔質膜の具体的な構造として、平均孔径は $3\sim 10\mu\text{m}$ 、望ましくは $3\sim 7\mu\text{m}$ 、より望ましくは $3\sim 5\mu\text{m}$ であり、検体が供給される一方の表面の平均孔径と他方の表面の平均孔径との比は2.0以上、望ましくは3.0以上、より望ましくは4.0以上である。

【0017】本発明の異方性の多孔質膜の膜厚は、特に限定しないが50～200 μ m、望ましくは70～180 μ m、より望ましくは80～150 μ mである。膜厚が50 μ mを下回ると、膜強度が不足してしまい、200 μ mを越えてしまうと検体の展開に時間がかかってしまうためである。

【0018】本発明の異方性の多孔質膜の空孔率は、特に限定しないが50～95%、望ましくは60～90%、より望ましくは70～88%である。空孔率が50%を下回ると必要な量の検体を吸収展開することが出来なくなり、95%を越えると膜強度が不足してしまうためである。

【0019】本発明の異方性の多孔質膜の膜材質となるポリマーとしては、ニトロセルロース、ポリビニルジフロライド、セルロースアセテート、ポリスルホン、ポリエーテルスルホン、ポリエチレンなどが使用できるが、とりわけ血糖値を測定するために使用する試薬を担持した場合には、ポリエーテルスルホンが試薬活性の経時的劣化が最も少なく好適に使用できる。

【0020】本発明の異方性の多孔質膜に担持される試薬としては、グルコースオキシターゼ（GOD）様酵素、ペルオキシターゼ（POD）様酵素、アスコルビン酸オキシダーゼ様酵素、アルコールオキシダーゼ様酵素、及びコレステロールオキシダーゼ様酵素など酵素剤や、4-アミノアンチピリン、N-エチル-N-(2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル)-m-トルイジンなどの発色剤があげられる。なお、これらの試薬は、単独または複数で試験紙に担持される。担持の方法としては、特に限定しないが、これらの試薬をリン酸緩衝液などの緩衝液や水などに溶かして異方性の多孔質膜に含浸させ、その後乾燥させる方法などがあげられる。

【0021】本発明の異方性の多孔質膜の製造方法としては、湿式製膜が望ましい方法である。多孔質膜の製造方法としては、他にも熔融製膜、乾式製膜なども知られているが、一方の表面の孔径が反対側の表面の孔径と異なる異方性膜を製造するには湿式製膜が望ましい方法である。本発明の製造方法は、製膜原液を膜状に広げ水系凝固浴を行い乾燥させることによって行われる。

【0022】製膜原液を膜状に広げる工程は、ガラスなどの基材の表面に製膜原液を押し広げあるいは塗り広げることなどにより行われる。この方法は、最終的に得られる多孔質膜の異方性を高め、多孔質膜の一方の表面（空気に接する面）の孔径と他方の表面（基材に接する面）の孔径の比を2.0以上に保つのに有効である。

【0023】本発明に用いる製膜原液は、膜成分となる非水溶性第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分を含み、第1成分ポリマーの濃度が8～11wt%のものが望ましい。本発明の多孔質膜は、平均孔径が3～10 μ mと、この種の膜としては非常に大きな孔径に分類されるものである。そのため第1成分ポリマー濃

度が11wt%を越えてしまえば孔径が小さくなってしまい、8wt%を下回ったのでは膜が弱すぎてその構造を維持できなくなってしまう。また、第1成分ポリマーのみの単一のポリマー溶液から製造した場合、そのポリマーの凝集力により緻密な構造となってしまうが、被抽出成分である水溶性第2成分を製膜原液に添加することで、ポリマーの凝集を抑制し、また該成分を抽出除去したあとの空間に孔が形成され空孔率を向上させることが出来る。

【0024】第1成分ポリマーとしては、ニトロセルロース、ポリフッ化ビニリデン、セルロースアセテート、ポリスルホン、ポリエチレンなどが使用できるが、最終的に得られる多孔質膜がとりわけ血糖値を測定するために使用する試薬を担持する場合には、ポリエーテルスルホンが試薬の経時劣化が最も少なく好適に使用できる。被抽出成分である水溶性第2成分としては、第1成分ポリマーと完全に溶解せず、溶媒には溶解し、凝固後に容易に抽出除去できるポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリアクリルアミド、ポリアクリル酸、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロースなどがあげられる。特にポリビニルピロリドンはニトロセルロース、ポリビニルジフロライド、セルロースアセテート、ポリスルホン、ポリエチレン、ポリエーテルスルホンなどとは溶解せず、これらのポリマーを溶かす極性溶媒に溶解し、凝固後には水により抽出除去できるといった特性を持つため望ましい。さらに、ポリビニルピロリドンは抽出後も微量であるが最終的に得られる多孔質膜に残存し、その水親和性から多孔質膜の親水性を確保する効果も有する。

【0025】第1成分ポリマーと水溶性第2成分の溶解を目的とする製膜原液の溶媒としては、具体的には、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミドなどの有機極性溶媒などがあげられるが、特に望ましいのはN-メチル-2-ピロリドンである。

【0026】製膜原液の第1成分ポリマーと被抽出成分である水溶性第2成分との仕込み比は、3：1～1.5：1であることが望ましい。第1成分ポリマーが多すぎると第2成分の被抽出成分の添加効果が得られずに、内部に大きな空孔が形成され、安定した多孔質構造が得られなくなるためであり、第2成分の被抽出成分が多すぎると緻密な構造となるためである。

【0027】水系凝固浴は、60～80w/w%、望ましくは65～75w/w%の上記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴で、温度が20～60℃、望ましくは25～50℃、時間が0.5～20分間、望ましくは1～10分間の条件で行うことが望ましい。凝固浴を100%非溶媒で行うと、膜状に広げられた製膜原液がその表面において急速に凝固するため緻密なスキン層と呼ばれる層が形成されてしまい、当初の目的の多孔質構造が得られな

い。そのため、60～80w/w%の上記製膜原液の溶媒を含む水系凝固浴を行うことで、緩慢な凝固が実現し、表面にも多孔質構造が形成される。凝固浴中の製膜原液の溶媒の濃度が60w/w%を下回ると上述した製膜原液の溶媒の添加効果が得られず、80w/w%を越えると凝固能が不足してしまう。

【0028】温度が20℃を下回ると第1成分ポリマーの析出速度が速すぎて緻密な膜になってしまう。温度が60℃を上回ると第1成分ポリマーの析出速度が遅すぎて膜が形成されない。また、時間が0.5分より短いと第1成分ポリマーが全て析出しないため膜が形成されず、時間が20分より長いと膜構造は変化せず生産効率が低下してしまう。

【0029】乾燥工程は、特に限定されず、例えば自然乾燥や電気オープンなどで、温度が25～100℃、望ましくは30～80℃、時間が1～24時間、望ましくは4～18時間の条件で行う方法などがあげられる。

【0030】本発明の異方性の多孔質膜は、試薬を溶解した水溶液を含浸させて製造することや、検体の供給、展開を迅速に行うため、親水化剤を含ませる、親水性を有する材質から構成する、あるいは親水化処理を行うことが望ましい。親水化剤としては、トライトンX-100などの界面活性剤、水溶性シリコン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどがあげられる。親水化処理としては、プラズマ処理、グロー放電、コロナ放電、紫外線照射などの処理方法があげられる。

【0031】本発明の異方性の多孔質膜は単独での使用も可能だが、本多孔質膜の平均孔径の小さい面に、他の多孔質膜を積層することによって得られる試験紙として使用することが望ましい。なお、積層方法は特に限定することなく、例えば、単に重ね合わせ周囲を固定する方法、接着・融着する方法などがあげられる。他の多孔質膜としては、検体中の浮遊物、具体的には赤血球等を十分に濾別・除去するものがあげられ、異方性であるか否かは特に限定されない。

【0032】なお、本発明の試験紙は、検体中の特定成分の測定装置に脱着可能なチップ、あるいは測定装置自体に挿入して使用させるものである。測定装置とは、血液中の糖分、コレステロールや中性脂肪などや、尿中の糖分、蛋白や潜血などを、定量的あるいは定性的に測定する装置があげられる。

【0033】

【実施例】以下、本発明の具体的実施例について説明する。各実施例及び比較例の多孔質膜を、以下に示す条件で製膜した。まず、表1に示す製膜原液を基材（ガラス板）上に50mlシリンジにて線状に供給し、これをギャップ125μmのアプリーケーターによりガラス板上に塗り伸ばした。これを、表1に示す溶媒濃度で調製されたN-メチル-2-ピロリドン（NMP）水溶液からなる

凝固浴中に浸漬し、第1成分ポリマーを析出させた。凝固浴の温度は35℃とした。その後、水浴中で溶剤成分、水溶性第2成分を抽出除去した後、40℃オープン中で乾燥させて試験紙を得た。第1成分ポリマーとしてポリエーテルスルホン（スミカエクスル7300P、住友化学(株)製）を、第2成分としてポリビニルピロリドン（BAS FポビドンK-90、BAS F製）を、溶媒としてN-メチル-2-ピロリドン（BAS F製）を用いた。

【0034】表2に製膜された各膜の平均孔径を示す。各例の膜の平均孔径はASTM F316-86に従いキャピラリィフローポロメトリー（Capillary Flow Porometry）によって測定した。測定装置はパームポロシメーター（PMI社製）を使用した。各例の膜の表面平均孔径は走査型電子顕微鏡（JSM-840日本電子製）で撮影した画像を画像解析装置（IP-1000PC旭化成製）により解析し、視野内の孔の孔径を面積換算で円相当径として算出し、相加平均を表面平均孔径とした。したがって、膜の平均孔径と、表面平均孔径は必ずしも相関関係が成り立つわけではない。膜厚はマイクロメーター（ミットヨ精機製）にて測定した。空孔率は重量法にて測定した。多孔質膜の条件は、次の通りである。

【0035】材質：ポリエーテルスルホン
コートした試薬：GOD、PODおよび4-アミノアンチピリン、N-エチル-N-（2-ヒドロキシ-3-スルホプロピル）-m-トルイジン（TOOS）、トライトンX-100

【0036】

【表1】

【表1】表1 製膜条件

	第1成分 ポリマー 濃度 (wt%)	第1成分/ 第2成分 仕込み比	凝固浴中 溶媒濃度 (w/w%)
比較例1	7	2/1	70
実施例1	8	2/1	70
実施例2	9	2/1	70
実施例3	10	2/1	70
実施例4	11	2/1	70
比較例2	12	2/1	70
比較例3	10	1/1	70
実施例5	10	1.5/1	70
実施例3	10	2/1	70
実施例6	10	3/1	70
比較例4	10	4/1	70
比較例5	10	2/1	50
実施例7	10	2/1	60
実施例3	10	2/1	70
実施例8	10	2/1	80
比較例6	10	2/1	90

【0037】

【表2】

【表2】

表2 物性測定結果

平均孔径 (μm)		表面平均孔径				
		開放面 孔径小面	基材側面 孔径大面	孔径大/小 比	膜厚 μm	空孔率 %
比較例 1	測定不能 1	←	←	←	←	←
実施例 1	10.0	0.3	5.5	21.1	124	83
実施例 2	7.0	0.2	5.1	25.5	126	83
実施例 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
実施例 4	3.1	0.2	2.4	10.6	132	82
比較例 2	1.0	0.2	2.0	8.9	132	81
比較例 3	12.0	0.4	7.4	18.5	132	83
実施例 5	8.0	0.3	6.8	22.7	130	82
実施例 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
実施例 6	3.4	0.2	2.4	12.0	126	82
比較例 4	2.2	0.2	2.1	10.5	125	81
比較例 5	0.1	0.02	0.1	5.5	132	76
実施例 7	3.0	0.2	2.4	12.0	130	82
実施例 3	5.0	0.2	4.7	21.5	129	82
実施例 8	6.8	0.2	5.1	25.5	131	83
比較例 6	測定不能 2	←	←	←	←	←

測定不能1；膜が弱く測定不能

測定不能2；ドーブが凝固しないため測定不能

【0038】（試験例1）上記の各実施例および比較例の多孔質膜を用い、次の実験を行った。評価する膜を反射吸光度が測定できるように分光光度計（UV-2400（PC）S 島津製作所社製）のサンプルホルダーに固定し、ヒト血液を入り口側の面へマイクロピペット

（エッペンドルフ社製）で $5\mu\text{l}$ 添加し、反対面の反射吸光度の時間変化を測定した。なお、血液の添加は孔径の大きい面と小さい面の二通りについて行った。1秒間の反射率の変化割合が、1%を超えた時から、1秒間の反射率の変化割合が1%を下回ったときまでの時間をしみ出し時間 Δt とした。結果を表3に示す。

【0039】測定条件

時間変化

測光値：反射率

波長：610nm

スリット幅：2.0nm

タイミングモード：オート

測定時間：90秒

サンプリングピッチ：0.1sec

セル数：1

データ数：901

【0040】（試験例2）上記の各実施例および比較例の多孔質膜について、下記の通り試薬担持量の測定を行った。評価する膜の試薬コート前の重量を精秤し、試薬コート後の重量から差し引くことで、試薬担持量を算出した。結果を表3に示す。

【0041】

【表3】

【表3】

	試験例1 しみ出し時間 Δt		試験例2
	孔径大面から 添加 (sec)	孔径小面から 添加 (sec)	試薬担持量 (mg/cm ²)
比較例1	—	—	—
実施例1	0.9	1.4	3.1
実施例2	1.0	1.6	3.3
実施例3	1.0	1.8	3.5
実施例4	1.0	2.6	4.6
比較例2	1.1	8.3	5.7
比較例3	0.8	0.9	3.0
実施例5	0.9	1.0	3.3
実施例3	1.0	1.8	3.5
実施例6	1.0	2.4	4.2
比較例4	1.1	5.4	5.3
比較例5	—	しみ出さず	しみ出さず
実施例7	1.0	2.6	4.4
実施例3	1.0	1.8	3.5
実施例8	0.9	1.5	3.2
比較例6	—	—	—

【0042】

【発明の効果】本発明の多孔質膜は、検体の展開速度が速く、展開に要する時間を短くすることができるとともに、測色に際し、十分な試薬担持量が確保でき、より高精度の測定を行うことができる。本発明の多孔質膜は、他の多孔質膜と積層することにより、検体の展開に要する時間を飛躍的に短縮することができ、かつ非常に測定精度が高い、検体中の特定成分測定用試験紙を提供することができる。

【0043】特に、本発明の多孔質膜は、血液中の糖分を測定する血糖試験紙に有効に用いられることにより、血液の展開速度が速く、展開に要する時間を短くすることができるとともに、血糖値の測色に際し、十分な酵素

剤や発色剤などの試薬担持量が確保でき、より高精度の測定を行うことができる。

【0044】本発明の多孔質膜の製造方法は、検体の展開速度が速く、展開に要する時間を短くすることができるとともに、測色に際し、十分な試薬担持量が確保でき、より高精度の測定を行うことができる多孔質膜の製造方法することができる。本発明の製造方法により得られた多孔質膜は、他の多孔質膜と積層することにより、検体の展開に要する時間を飛躍的に短縮することがで

き、かつ非常に測定精度が高い、検体中の特定成分測定用試験紙を提供することができる。

【0045】特に、本発明の製造方法により得られた多孔質膜は、血液中の糖分を測定する血糖試験紙に有効に用いられることにより、血液の展開速度が速く、展開に要する時間を短くすることができるとともに、血糖値の測色に際し、十分な酵素剤や発色剤などの試薬担持量が確保でき、より高精度の測定を行うことができる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 2G045 AA13 CA25 DA31 FB17 HA10
4F074 AA53 AA87 CB03 CB17 DA03
DA53
4J002 BJ002 CN031 GB04